

神経移植における末梢側縫合部 二次的切除の実験的研究

金沢大学医学部整形外科学講座（主任：高瀬武平教授）

立 野 勝 彦

本論文の要旨は第48回日本整形外科学会で発表した。

末梢神経損傷にて、両神経断端間の gap が大きい場合、いかにしてこれを修復するかは、昔より今日に至るまで重要な問題である。これまで、できるだけ端々縫合をおこなうために、Neurolysis, Nerve stretching, Mobilisation, 関節屈曲法, Transposition, Bulb suture, 骨短縮法などの方法がとられてきた。しかしながら、このような方法によっても、どうしても端々縫合ができない場合も多い。そういう場合には、当然神経移植をおこなうより他に方法はない。ところが、神経移植術の成績は端々縫合に比べると、未だ決してよくない。自家神経移植術の成績を諸家の報告より調べてみると、勿論判定基準により差がでてくるが、Seddon¹⁾ は70例中50%は端々縫合と同じような回復をみ、30%は幾分回復、20%に非回復という成績を出し、また Brooks²⁾ の成績では50%に有効な回復をみたとしている。これらの成績より考えると、自家神経移植の成功率は50%以下ということになる。ゆえに神経移植術の成績を向上させる研究が必要である。神経移植術の成績に関与する因子は多数あり、Seddon³⁾ は graft がおかれる bed の状態、損傷より手術までの期間、患者の年齢、使用する神経の種類、移植神経片の長さの問題などを列挙しているが、それ以外の重要な因子として、著者は終末に到達する再生線維量に影響をもつ神経移植の2カ所の縫合部を重視した。一般に神経縫合部は、神経再生にとり1つの barrier であると考えられている。神経縫合に比し神経移植の成績が低下する大きな原因は、かかる barrier となる縫合部が神経移植では2カ所あるためではなからうか。Sunderland⁴⁾ は、神経移植の2カ所の縫合部を、一般の縫合部と全く同じ性格をもつものと述べているが、伊与⁵⁾、野村⁶⁾ らは中枢側縫合部と末梢側縫合部とは全く性格の異なるもの

であると述べている。すなわち、中枢側縫合部は再生線維の通過にとり barrier として働かず、かえって再生線維の増加など再生に有利な条件を作るに比べ、末梢側縫合部では再生線維の通過が阻害され、再生に不利に働くと考えている。そこでこの2カ所の縫合部での再生線維の通過状態を比較検討し、特に末梢側縫合部の性格を明らかにする目的で次の実験を行った。即ち家兎の腓骨神経を対象として自家神経移植術をおこない、神経各部の再生線維数を算出することにより、まず神経移植の末梢側縫合部が再生線維の通過に barrier として働き、末梢側母神経へ送りこむ線維の減少をきたすという事実を明らかにし、次いで一定期間後に末梢側縫合部を切除、再縫合する実験より、末梢側母神経に入る再生線維量が増加することを確認、臨床上も barrier となる末梢側縫合部を二次的に切除、再縫合することが、神経移植の成績を向上させるに必要であることを述べた。

研究 方 法

I. 実験動物および実験方法

体重2.5kg前後の成熟家兎を使用し、pentothal 体重プロkg. 50mgを背筋へ注射麻酔後、動物固定台に腹臥位に固定し、無菌的に次の3 Groupに分け手術をおこなった。

1. Group I

家兎21羽を用い、右側臀部に約2.0cmの横切開を加え、坐骨神経を腓骨神経分岐部よりやや末梢側で遊離し、ついで右大腿外側に約3.0cmの長軸切開を加え、大腿二頭筋と外側広筋間を分け、腓骨神経を遊離し、中枢側へトンネル式にたどり全般に渡って腓骨神経を遊離、鋭利な直鋏にて4.5cm切除した。ついで左側大腿にも同様の操作をおこない、腓骨神経を5.0cm

Experimental studies on two-stage resection of the distal suture line in nerve autografts. **Katsuhiko Tachino**, Department of Orthopaedic Surgery (Director : Prof. B. Takase), School of Medicine, Kanazawa University.

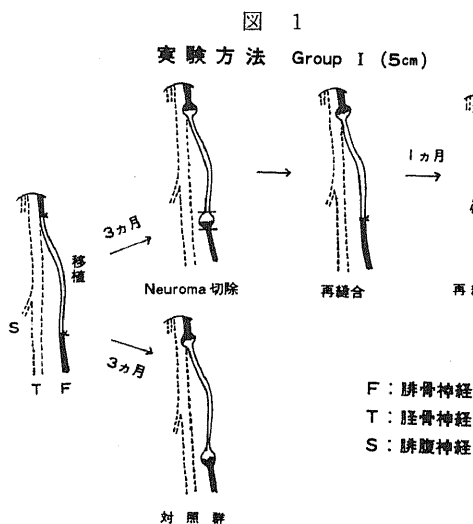
取り出し、右側に遊離自家神経移植をおこなった。gap より長い (0.5cm) 移植片を用いたのは、Seddon³⁾、Brooks²⁾ の述べるがごとく、gap より長い移植片の方が成績がよく、また移植片は術後、短縮すると述べていることと、また gap と同じ神経移植片の長さでは、術後膝関節を屈曲位に保つため、ギブスなどにて固定しなければならないが、そういう操作を施すと、家兎は死に易いという理由による。神経縫合には、0-8 atraumatic 針付絹糸にて 1~2 針縫合した。移植神経および縫合部が置かれる母床はできるだけ良好な状態であるように十分に止血し、凝血塊等の除去に留意した。

1) 対照群

Group I のうち、6羽を対照群とし、遊離自家神経移植後、3カ月経て、汚血死した後移植神経および末梢側縫合部を一塊として腓骨神経を取り出し、標本作製した。ただし標本の完成し得た症例は4羽であり、その他は途中死亡したり、標本の失敗したものである。

2) 再縫合群

Group I のうち、15羽を再縫合群とし、自家腓骨神経移植後、3カ月目に再手術をおこない、末梢側 Neuroma を中心に移植神経および末梢側母神経を遊離し Neuroma を切除した上で、両神経断端を 0-8 atraumatic 針付絹糸にて 1~2 針再縫合して創を閉じ、その後 1カ月経て、汚血死させた後、移植神経および末梢側縫合部を一塊として腓骨神経を取り出し標本作製した。ただし標本を完成した症例は9羽であり、その他は途中死亡したり、標本作製の失敗したものである (図1)。



2. Group II

家兎22羽を使用し、右大腿外側に約5.0cmの長軸切開を加え、大腿二頭筋と外側広筋々間を分け、坐骨神経幹を露出し、腓骨神経を遊離し2.5cmを鋭利な直鉗にて切除した。ついで同様の切開にて、左側よりの腓骨神経を3.0cm取り出し、これを遊離自家神経移植片とし右側に 0-8 atraumatic 針付黒色絹糸にて Group I と同様、十分に止血し、凝血塊等の除去に留意し縫合した。

1) 対照群

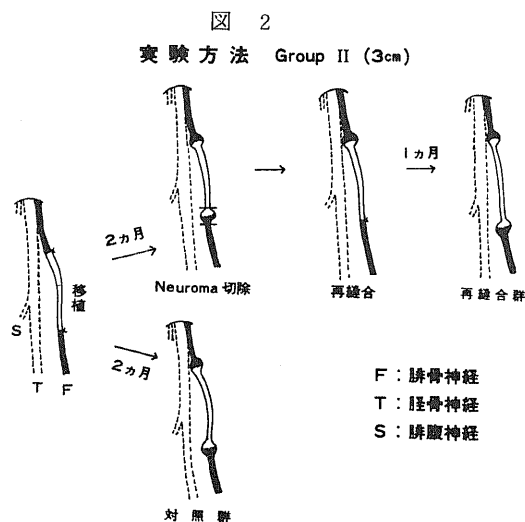
Group II のうち、7羽は対照群として用い、移植後、2カ月目に汚血死させ、末梢側縫合部を中心として腓骨神経を取り出し標本作製した。標本の完成したものは、4羽で他は途中死亡したり、標本の失敗したものであった。

2) 再縫合群

Group II のうち、15羽を再縫合群として用い、神経移植後2カ月後を経て再手術をおこない、移植神経の末梢側縫合部 Neuroma を切除し、0-8 atraumatic 針付黒色絹糸にて再縫合した。術後1カ月経て、動物を殺し腓骨神経を露出し、移植神経と末梢側母神経を、末梢側縫合部を中心とし一塊として取り出し標本作製した。標本の完成したものは、6羽で他は途中死亡したり、標本の失敗したものであった (図2)。

3. Group III

家兎5羽を使用し、右大腿外側に約3.0cmの長軸切開を加え、大腿二頭筋と外側広筋々間を分け、腓骨神経を遊離し鋭利な直鉗にて0.5cm切除し、左側腓骨神経を同様の切開にて、1.0cm取り出し、Group I、



II と同様の操作にて自家神経移植した。術後、1 か月経て家兎を瀉血死し、腓骨神経を露出し移植神経および末梢側母神経を、末梢側縫合部を中心とし一塊として取り出し標本を作製した。標本の完成したものは、3羽で他は途中死亡したり、標本の失敗したものであった(図3)。

II. 染色方法

取り出した標本を蟻酸鍍銀軸索染色法(佐口氏変法, 野村)に従い、次の順に固定、染色液中に入れる。

1. 固定: 70%アルコール100mlに蟻酸2.5mlを加えた液中に3日間、25°Cに保つ。

2. 洗浄: 96%アルコール液中に24時間25°Cに保ち、その間に液を3回以上交換する。

3. 鍍銀: 5%硝酸銀水溶液中に入れ、30°Cにて5日間暗室に保存する。

4. 還元: 還元液(ピロガロール1.5gr., 中性ホルマリン5ml, 蒸溜水100ml)中に25°Cに保ち2日間保存する。

5. 水洗・脱水: 上記操作を経た腓骨神経を蒸溜水中に室温で1時間放置し、還元液を洗浄後、アルコール脱水を1日し、エーテル、アルコールに1日入れ、ツエロイジン包埋し、10~20 μ の連続横断切片標本を作製した。

本法により、軸索は暗褐色ないし暗黒黄色に染色され、淡黄色に染色されるその他の組織とは明確に区別される。

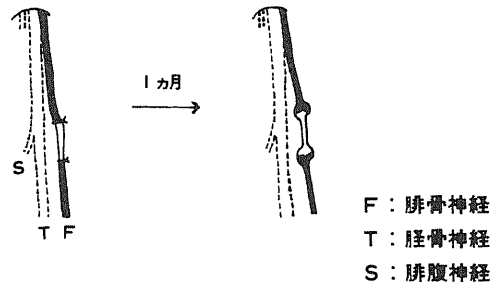
実験成績

本実験では、神経各部の横断連続切片を作り、その切片を顕微鏡写真で拡大した図より、再生線維数を計算する方法をとった。神経再生の軸索染色縦断切片(写真1)では、再生軸索は数本から十数本の線維がからみ合って束をなして走っており、横断切片では写真2のごとく、やはり数本より十数本の線維が群落を形成していることがわかる。これは再生軸索が元の Schwann tube に何本も入ることを示すもので、Young⁷⁾ は家兎で1本の Schwann tube に10~20本も入るといい、野村⁸⁾ も多い時は40本以上の再生軸索が1本の tube 内に共存していることを述べている。

軸索染色横断標本では写真2のごとく、再生軸索が円形の群を作っており、その群の周囲には透明部があり、この各集落が Young⁷⁾ のいう1個の Schwann tube の存在を物語っている。染色の工合によっては各集落の境界が薄く染まり、これが一つの End-

図 3

実験方法 Group II (3 cm)



oneurial tube であることがわかる。本実験では、1つの切片の神経幹横断面より3カ所を選び、これを顕微鏡写真にて拡大し、各々につき接続した100個の Schwann tube に含まれている再生線維数を合計し、これを100で除することにより、平均1個の Schwann tube に含まれる再生線維数を出した。これより全腓骨神経に再生した線維数は、1個の Schwann tube の平均再生線維数×正常腓骨神経構成線維数となる。本実験では移植神経も腓骨神経を用いたので、どの部分でも Schwann tube 数は同一と仮定できるので、各部の再生線維数の比較に当っては1個の Schwann tube の平均含有軸索数をもって代表した。

なお参考までにオスミウム酸固定による髓鞘染色標本を作製したが、神経の横断面では写真3のごとく、輪状に染まった髓鞘が点在している。中には数個相接して存在するものもあり、これが再生時に1本の Schwann tube に含まれたものであることを示す。この標本(写真)で線維数を計算することはできるが、写真にみられるように中には極めて薄く染まる髓鞘があったり、小さくて確認し得ないものもあり、これを計算にいれるかどうかの判断に迷うことが多い。これに反し軸索染色では、細い線維まで明確に染色されるので、計算中に見落すことがない。以上の理由で実験はすべて軸索染色標本を用いた。

I. Group I

5.0cmの神経を移植した Group で、術後3ヵ月目で神経を取り出したものを対照群とし、末梢側縫合部 Neuroma を切除し再縫合後1ヵ月経たものを再縫合群とした。

肉眼的所見

神経移植後3カ月目における手術部位所見では、神経移植には2つの縫合部が見られ、中枢側母神経と移植神経片の中枢側との間には中枢側縫合部膨大、移植神経片の末梢側と末梢側母神経間には末梢側縫合部膨大が形成される。中枢側縫合部には紡錘形の腫瘍が形成されており、周囲との癒着はそれ程強くない。末梢側縫合部は中枢側縫合部と同じく縫合膨大部がみられ、これは中枢側縫合部に比較し一般に大きい傾向にあるが、形状はここでも紡錘形である。周囲との癒着は中枢側縫合部に比べ強い。また末梢側縫合部 Neuroma 切除、再縫合後1カ月目の標本採取時の所見は、中枢側縫合部は術後3カ月目の所見と同様であり、末梢側縫合部は紡錘形の形状をとるが、対照群に比べ縫合膨大部は一般に小さいが、周囲との癒着は強い傾向にあるのが観察された。

組織学的所見

1. 移植神経内の再生線維

中枢側縫合部より末梢の移植神経横断面をみると、再生軸索が均等に全断面に分布しているのが見られ、

写真2のごとく、再生軸索が数本より十数本づつ、群を作っているのがみられる。この集落は各々の1個の

Schwann tube を示す。移植神経内の再生線維については、対照群と再縫合群とでは標本摘出までの期間が3カ月と4カ月の差のみで条件が同じであるため、同一と考え検討した。中枢側縫合後3カ月から4カ月を経ているので軸索の中にはかなり成熟したものが混じており、それは集落中に1~2本の太い軸索としてみられる。しかし中等度の太さのものから極めて細い軸索まで種々の太さの再生軸索が混じているのが観察される。また Schwann tube の大きさも種々である。同一切片の3カ所において、それぞれ100個の Schwann tube 内の再生線維数を算定した。表1のごとく、再生線維数を算出し得たものは、13例中9例で、他の4例は切片が著しく斜断されたり、染色不良で再生線維数の計算が不能であったため、表1において一で示した。1個の Schwann tube に最多の再生線維が入りこんでいるものは、No7の42本からNo15、17の14本であり、また1個の Schwann

表1 Schwann tube 内の線維数

Group I	移 植 神 経	末 梢 側 母 神 経
再 縫 合 群	最 多~最 少 (平均)	最 多~最 少 (平均)
No. 2	———	17~ 3 (8.92)
No. 6	34~ 5 (13.10)	24~ 3 (10.45)
No. 7	42~ 5 (14.08)	32~ 3 (10.92)
No. 8	29~ 4 (11.77)	22~ 2 (8.16)
No. 9	27~ 5 (14.50)	20~ 3 (7.36)
No. 12	———	39~ 2 (11.22)
No. 13	19~ 3 (8.62)	23~ 3 (8.46)
No. 14	15~ 3 (8.02)	30~ 1 (10.87)
No. 15	14~ 2 (5.90)	15~ 0 (6.96)
(平 均)		(9.26)
対 照 群		
No. 16	———	15~ 1 (4.99)
No. 17	14~ 2 (7.22)	11~ 1 (3.96)
No. 18	———	24~ 1 (6.04)
No. 21	24~ 2 (8.40)	10~ 0 (3.77)
(平 均)	(10.18)	(4.69)

(本)

tube 内に最少の再生線維が入りこんでいるものはNo 6, 7, 9の5本よりNo15, 17, 21の2本と種々存在する。しかしながら再生線維が全く入りこんでいない中空の Schwann tube は見当らない。1個の Schwann tube 内の平均再生線維数は、No15の5.90本よりNo9の14.50本まで幾分ばらつきが見られるが、9例の全体の平均再生線維数は10.18本を示した。

2. 末梢側母神経内の再生線維

1) 再縫合群について

弱拡大で末梢側縫合部より末梢の母神経の横断面をみると、再生線維が一様に全断面に分布しており、強拡大では写真4に示すごとく、円形の集落を形成し周囲の透明部にて明確に境され、それぞれの集落が各1個の Schwann tube 内にあることを示している。再生軸索は写真2に示した移植神経内の軸索に比してかなり細い。これは手術により末梢側縫合部で再生軸索が切断され、再び再生して術後1カ月しか経ていないためである。表1で示すように、9例の再縫合群で1個の Schwann tube 内に最も多いものでNo12の39本の再生線維を含んでいるものから数本のものまで種々存在するが、中空の tube は極めて稀で、No15に少数みられたのみである。100個の Schwann tube 内の再生線維数を数え、1個の Schwann tube 内の平均含有再生線維数を示したものが表1の再縫合群例で、最多はNo12の11.22本の再生線維数より、最少はNo15の6.96本の再生線維数となり、9例の平均再生線維数は、9.26本を示した。

2) 対照群について

弱拡大で末梢側縫合部より末梢の母神経の横断面をみると、再生線維が一様に全断面に分布しており、強拡大でも上述の所見と同様に再生軸索は円形の集落を形成しているのが写真5で観察される。再生軸索の太さをみると、移植神経における再生軸索の太さより一般に細いが、再縫合群の再生軸索よりは一般に太いものが多い。これは移植神経中を通過してきた写真2の再生線維がそのまま末梢側母神経に入っているから、当然太い線維がみられるのである。Schwann tube 内に入りこんでいる再生線維は再縫合群(写真4)に比べると少なくみえる。実際に計算してみると表1のごとく多くの再生線維が入りこんでいるもので、1個の Schwann tube 内に最多の再生線維が入りこんでいるものはNo18の24本からNo21の10本である。また最少の再生線維が入りこんでいるものはNo16, 17, 18の1本より、更にNo21のごとく中空の Schwann tube をもつ症例もみられる。平均再生線維数は最多No18の6.04本、最少No21の3.77本で、この4例の平

均再生線維数は4.69本と対照群は再縫合群よりかなり少ない。

II. Group II

3.0cmの神経移植をおこなった Group で、対照群は術後2カ月目に神経を取り出し、再縫合群は末梢側縫合部を切除し再縫合後1カ月経て、神経を取り出し、標本を作製したものである。

肉眼的所見

術後2カ月目における手術所見では、神経移植には2つの縫合部が見られ、中枢側母神経と移植神経片の中枢側との間には中枢側縫合部膨大、移植神経片の末梢側と末梢側母神経間には末梢側縫合部膨大が形成されるのは Group I と同様である。中枢側縫合部には紡錘形の腫瘍が形成されており、周囲との癒着はそれほど強くない。末梢側縫合部は中枢側縫合部と同じく縫合膨大部がみられ、これは中枢側縫合部に比較してやや大きい傾向にあるが、紡錘形の形状である。末梢側縫合部 Neuroma 切除、再縫合後1カ月目における標本採取時の所見は、中枢側縫合部は術後2カ月目のものと同所見で、末梢側縫合部は、ここにおいても紡錘形の形状であるが、縫合膨大部は一般に対照群に比べて小さく、また周囲との癒着は強い傾向にあるのが観察された。

組織学的所見

1. 移植神経について

中枢側縫合部より末梢の移植神経横断面をみると、再生軸索が均等に全断面に分布しているのが見られ、強拡大では写真6のごとく、再生軸索が数本より十数本づつ、群をつくっているのがみられる。この集落は各々の1個の Schwann tube を示す。この中には1~2本の太い軸索から極めて細い軸索まで種々の太さの再生軸索が混じっている。移植神経内の再生線維については、対照群と再縫合群では標本摘出までの期間が2カ月と3カ月の差のみで条件が全く同じであるため、同一と考え検討した。表2で示すように10例中6例が再生線維数を算出できたもので、他4例は標本不良で再生線維を数えることができなかったものであり、表2で一で示したものである。1個の Schwann tube 内には、No8の36本の再生線維が入りこんでいるものから、No19, 22の20本の再生線維が入りこんでおり、最少のものでは、4本から2本のものまで種々の Schwann tube が存在する。しかし中空の Schwann tube は見られない。100個の Schwann tube 内の再生線維数を数え、1個の Schwann tube 内の平均含有再生線維数を算定すると、最多No8の12.74本より、最少No22の8.56本で、移植神

表2 Schwann tube 内の線維数

Group II	移 植 神 経	末 梢 側 母 神 経
再 縫 合 群	最 多～最 少 (平均)	最 多～最 少 (平均)
No. 1	22～ 3 (8.94)	26～ 4 (11.06)
No. 5	——	16～ 4 (9.72)
No. 7	26～ 2 (10.35)	24～ 2 (10.66)
No. 8	36～ 4 (12.74)	18～ 2 (8.36)
No. 10	——	38～ 3 (11.34)
No. 14	——	36～ 2 (10.44)
(平 均)		(10.26)
対 照 群		
No. 18	——	15～ 1 (5.74)
No. 19	20～ 2 (9.13)	13～ 1 (5.28)
No. 21	22～ 3 (10.11)	16～ 2 (6.16)
No. 22	20～ 3 (8.56)	19～ 1 (5.50)
(平 均)	(9.64)	(5.67)

(本)

経6例の平均含有再生線維数は9.64本を示していた。

2. 末梢側母神経

1) 再縫合群について

弱拡大で末梢側縫合部より末梢の神経横断面をみると、再生線維が一樣に全断面に分布しており、強拡大では、円形の再生軸索の集落を形成しているのが写真7で見られる。再生軸索は一般に移植神経内にみられた再生軸索に比べて、再切断後1ヵ月しか経っていないため細く、各々の集落は明確に境されている。表2の再縫合群の末梢側母神経をみると、1個の Schwann tube 内に最多の再生線維が入りこんでいるものは、No10の38本からNo5の16本である。また最少の再生線維数が入りこんでいるものは、No1, 5の4本よりNo7, 8, 14の2本しか入りこんでいない Schwann tube も存在する。100個の Schwann tube 内の含有再生線維数を数え、1個の Schwann tube 内の平均含有再生線維数を算定してみると、No8の8.36本よりNo10の11.34本で、6例の平均再生線維数は10.26本であった。

2) 対照群について

弱拡大で末梢側縫合部以下の神経横断面をみると、再生線維が一樣に全断面に分布しているのも、また強拡大で写真8で示すごとく再生軸索の円形の集落を示

すのも今まで上述してきた通りである。再生軸索は移植神経の再生軸索の太さに比べて大差ない。表2の4例の対照群について調べると、最多はNo22の19本からNo19の13本、また最少はNo21の2本よりNo18, 19, 22の1本の再生線維を1個の Schwann tube 内に含んでいるものが見られる。それぞれの100個の Schwann tube 内の再生線維数を算定し、1個の Schwann tube 内の含有再生線維数の平均を計算してみると、最多No21の6.16本より最少No19の5.28本を示し、4例の平均再生線維数については、5.67本となった。

Ⅲ. Group III

移植神経片の長さ1.0cmの一番短い神経移植の Group で、術後1ヵ月目で神経を取り出し標本作製した。

肉眼的所見

中枢側縫合部と末梢側縫合部間が短距離のため、それぞれの縫合部は鮮明な紡錘形の膨大部を形成せず、移植神経片と両側縫合部が一塊となって膨隆し、周囲との癒着も強く示していた。

組織学的所見

1. 移植神経について

中枢側縫合部より末梢の移植神経横断面をみると、

Group I, II で示した様に, 再生軸索が均等に全断面に分布しており, 写真9のごとく, 再生軸索が数本より十数本づつ群を作っているのが見られる. この集落は各々の1個の Schwann tube を示す. また再生軸索の太さも種々存在する. 表3で示すように, 1個の Schwann tube 内に最多の再生線維が入りこんでいるものは, No4の28本よりNo1の20本であり, また1個の Schwann tube 内に最少の再生線維が入りこんでいるものは, No1, 4の3本よりNo3の2本と種々存在する. それぞれ1個の Schwann tube 内平均再生線維数を算出すると, No1が9.56本, No3が9.78本, No4が10.43本であり, この3例の平均を算定してみると, 9.92本の再生線維数となった.

2. 末梢側母神経について

弱拡大で末梢側縫合部より末梢の神経横断面をみると, 再生線維が一樣に全断面に分布し, 強拡大でも前述の所見と同様に再生軸索は円形の集落を形成しているのが写真10で観察される. 再生軸索は一般に細いものが多い. 表3の末梢側母神経にみるごとく, 1個の Schwann tube 内に最多の再生線維が入りこんでいるものは, No4の27本よりNo1の15本であり, また1個の Schwann tube 内に最少の再生線維が入りこんでいるものは, No1の3本よりNo3, 4の1本と種々存在する. それぞれの1個の Schwann tube 内の平均含有再生線維数を算定すると, No1,

3, 4で9.38本, 9.12本, 10.22本であり, 3例の平均は9.57本を示している.

総 括

1. 軸索染色標本で腓骨神経の再生全線維数を計算することは困難なので, Schwann tube に再生した線維の平均値を調べた. これより全再生線維数は平均値×正常腓骨神経線維総数となる.

2. 本実験では移植にも腓骨神経を用いたので, 正常腓骨神経総数は移植部でも母神経でも変化はないとすることができるので, 各部の比較は1個の Schwann tube の平均再生線維数でおこなった.

3. 移植神経 (Group I, II, III) 内, すなわち中枢側縫合部を通過する再生線維数は著しく増加を示し, 母神経の線維数の約10倍を示した.

4. 長い神経移植 (Group I, II) では, 末梢側母神経, すなわち末梢側縫合部を通過する再生線維は, 移植神経内の再生線維数の約1/2に減少を示した. しかし短い神経移植 (Group III) では減少を認めなかった.

5. 末梢側縫合部の二次的切除をおこなった再縫合群 (Group I, II) では, 何ら処置しない対照群に比して末梢側縫合部を通過する再生線維は, 約2倍に増加を示し, 移植神経内の再生線維数と約同数を示した (表4).

表3 Schwann tube 内の線維数

Group III	移 植 神 経	末 梢 側 母 神 経
	最 多 ~ 最 少 (平均)	最 多 ~ 最 少 (平均)
No. 1	20 ~ 3 (9.56)	15 ~ 3 (9.38)
No. 3	26 ~ 2 (9.78)	22 ~ 1 (9.12)
No. 4	28 ~ 3 (10.43)	27 ~ 1 (10.22)
(平 均)	(9.92)	(9.57) (本)

表4 Schwann tube 内の線維数の比較

	Group I	Group II	Group III
移 植 神 経	10.18	9.64	9.92
末 梢 側 母 神 経	対照群 4.69	5.67	9.57 (本)
	再縫合群 9.26	10.26	

考 察

1. 移植神経 (Graft) の再生線維数について

(中枢側縫合部での線維増加について)

一般に神経縫合部で、中枢側軸索より多数の再生線維が増生することは、Greenman⁹⁾、Nageotte¹⁰⁾、Weiss¹¹⁾ら、多数の研究者により古くから知られていることである。この増殖率を調べるため、小径の神経を大径の神経に縫合する実験が過去に見られ、Kilvington¹²⁾は、犬の坐骨神経を用い、その1枝を2本の神経に縫合し、再生線維が両神経に入り全体として元の神経の線維数より25.4%~125%の増加をしたと述べている。Dogliotti¹³⁾は、坐骨神経の1枝を分離し、これを坐骨神経幹に縫合し、55%~95%の増加をみている。Aird¹⁴⁾らも、犬を用い common peroneal n. を common peroneal n. と tibial n. に縫合し、後者の2本の神経に再生した線維は、前者より35.7%~90%の増加を示したとしている。野村⁵⁾は、これらの研究者が髄鞘染色法により再生線維数を計算したことに対し、「髄鞘染色では細い髄鞘の染まりの悪い線維が計算より脱落する」と反論し、軸索染色法により再生線維数を算出する方法を用い、家兎の小神経を大神経に縫合する実験で縫合部での再生線維は元の軸索数の約10倍の増加率を示すと述べている。そこで著者も軸索染色法により、本実験をおこなった。上に述べた神経縫合法の場合とはことなり、神経移植での中枢側縫合部における再生線維の増加率を算定した実験は少なく、ただ野村⁸⁾は家兎脛骨神経の多数切断縫合実験で第1縫合部での再生線維は約12~13倍に増加することを述べている。これよりみて神経移植の場合でも、中枢側縫合部は一般の神経縫合の場合と全く同様の条件であると考えてよく、本実験でも軸索染色法で移植神経中の再生線維数は中枢側の正常腓骨神経の約10倍の増殖をみている。また Group I, II, III の実験で移植片の長さは5.0cm, 3.0cm, 1.0cmと長さに違いはあっても、中枢側縫合部における再生線維の増加率には表4に示すごとく大差は見られないことにより、神経移植の中枢側縫合部では、図4に示すごとく、単なる神経縫合と条件は全く同じであると云える。

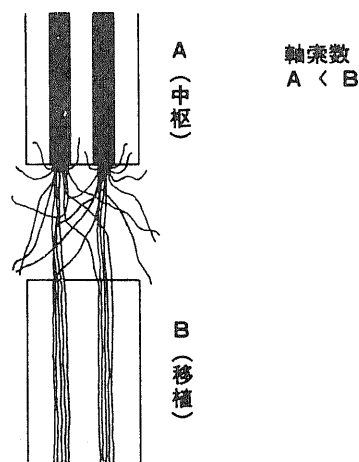
2. 神経移植における末梢側縫合部について

伊与³⁾によれば、神経移植においては中枢側縫合部では再生線維の増加をみるが、末梢側縫合部はこれと異なり末梢側断端に入る再生線維数は正常の神経幹より多いが、移植部を通る再生線維数よりも少ないと述べている。伊与⁵⁾はその末梢側縫合部通過線維量の減

少率を計算していないが、本実験では移植神経片を通過してきた再生線維が末梢側母神経へ入りこむ際、その末梢側縫合部で再生線維がどの程度減少を示すかを数量的に調べた。その結果は、実験所見で述べたごとく、Group I, II で末梢側母神経での再生線維数は、移植片の再生線維数に比して約1/2に減少することが解った。このことは Bsteh¹⁵⁾、野村⁶⁾、伊与⁵⁾らの実験が示している様に、末梢側縫合部では中枢側縫合部と異なり、何らかの原因で再生線維の通過障害がおこることを示すものである。シェーマで示せば図5のごとくである。その原因を考察すると、第1に通常再生線維の進行を阻止する最大の要因は結合織であることは一般に知られている。Lewis¹⁶⁾らの述べるごとく、再生線維が graft 通過に相当の期間を要するので、その間に末梢側縫合部は結合織が増生し瘢痕化し、これが barrier となって再生線維の一部は通過できなくなるという考え方である。Davis¹⁷⁾も犬の坐骨神経を利用した実験で、3~7cmの神経移植をおこない、やはり末梢側縫合部の瘢痕組織が再生線維の通過を阻害するとしている。Sanders¹⁸⁾はこの考えに反対し、再生線維が末梢側縫合部を通過する前に Schwann cell による結合がおこなわれ、Connective tissue はこの再生線維が通過するのに支障をきたさないと考えている。これは荒川¹⁹⁾の述べるごとく、一般の神経縫合部、また伊与³⁾の述べるごとく、神経移植の中枢側縫合部でみられた所見に一致す

図 4

中枢側縫合部



る。すなわち縫合部間隙に結合組織が増生し始めるのは、縫合後約2週間目であり、それまでに再生線維が通過すれば Sanders¹⁸⁾ の述べる通り問題がない。しかるに神経移植の末梢側縫合部に再生線維が到達するには通常2週間以上の日数を要し、結合組織が2週後には次第に増生し、Schwann cell による連絡路を遮断するようになると伊与⁵⁾ らは述べている。相当日数を経た末梢側縫合部は縦横無尽に走行する結合組織で瘢痕化していると Lewis¹⁶⁾、Delangènière²⁰⁾ らも述べており、これが再生線維の通過を阻止する第1の原因と考えられる。第2の理由は、一般に軸索は損傷されるとその所より多数の細線維に分岐増殖する性質がある。これは前述の中核側神経縫合部での線維の増加で明らかである。ところが神経移植の末梢側縫合部では、移植神経片中を通過してきた再生線維がそのまま末梢側縫合部に移行するもので、ここで再び損傷されることはない。線維の再増殖がおこらない。すなわち末梢側縫合部に到達した再生線維は縫合部間隙より外部に一部逸脱するので、ここで減少こそすれ増加することはない(図5)。更に第3として、再生線維が移植神経を通過して末梢側母神経に入るまでに、かなりの時間が必要であるため、Holmes²¹⁾、Sunderland²²⁾ らの述べるがごとく、再生線維の進入のない末梢 Schwann tube は最初の3ヵ月までは急速に萎縮し、萎縮した Schwann tube へは、再生線維は入りにくくなるという原因にもよると思惟される。

3. 長い神経移植片と短い神経移植片の神経再生におよぼす影響について

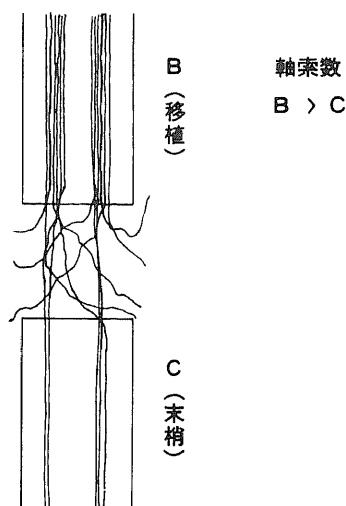
Davis¹⁷⁾ は、移植神経の長さにより、神経移植の成功が決定されるとし、Delangènière²⁰⁾ も長い神経移植程、結果が悪いとしている。また Klar²³⁾ は6.0cm以上の神経移植であれば成功し難いという。ただし Seddon¹⁾ は graft の長さにその手術の成績は関係ないと反論している。本実験所見で記述したように、Group I の移植神経5.0cm、Group II の移植神経3.0cmの比較的長い神経移植の末梢側母神経の再生線維数は移植神経中の再生線維数の約1/2に減少しているが、Group III の1.0cmの移植神経の場合、末梢側母神経の再生線維数は移植神経中の再生線維数とたいした相違がみられない。すなわち長い神経移植片の成績は悪いことになる。

神経縫合後神経再生が始り、変性した組織の機能回復が始まるまでの期間について、Sunderland⁴⁾ はこれを latent period と呼び、そのうち再生軸索が神経縫合部を越えて末梢側断端の Schwann tube

に達するまでの期間を initial delay と呼称した。この initial delay の日数について Sunderland⁴⁾ は損傷の程度によって異なるとし、Cajal²⁴⁾ は7日以上であると述べ、Guth²⁵⁾ は7.3日、Young⁷⁾ は15日、荒川¹⁹⁾ は実験より10日前後と報告している。次に再生線維の伸びる速さは、Young⁷⁾ 及び Gutman²⁶⁾ の家兎神経の切断縫合実験で、1日に約3.5mmと述べている。また自家神経移植の実験では、Sanders¹⁸⁾ らは1日に2.0mm進行すると述べている。以上のことより、仮りに initial delay を10日、移植片中を通過する再生線維の速度を1日2.0mmとして計算すると、再生線維が神経移植片を通過し、末梢側縫合部まで到達する日時は、Group I の5.0cmで35日、Group II の3.0cmで25日、Group III の1.0cmで15日かかることになる。荒川¹⁹⁾ は実験により、結合組織が縫合部内に増生し始めるのは、術後2週間頃であると述べているところより、Group III (1.0cm) では、再生線維が末梢側縫合部に到達するまでに、まだ末梢側縫合部は瘢痕化せず、再生線維の通過し易い状態と考えてよく、そのため通過線維量は多いのであろう。それに反して、Group I (5.0cm)、II (3.0cm) では末梢側縫合部に再生線維が到達する頃は、すでに末梢側縫合部は瘢痕形成が進行していることにより、そのため通過線維量は減少を示すと考え

図 5

末梢側縫合部



られる。以上より遊離神経移植では神経片が長ければ長いほど、末梢側縫合部の癒着化が進行し、2で述べた他の理由も加わって再生線維の通過が難しくなると考えられる。

4. 神経移植の末梢側縫合部二次的切除、再縫合の意義について

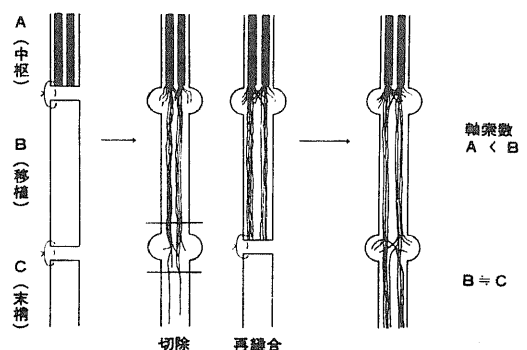
これまでに遊離自家神経移植では、末梢側縫合部と中枢側縫合部とが再生線維の通過に関しては全く相反する性格をもつものであることを述べた。末梢側縫合部が再生線維の通過にとり barrier となることに気付いた Davis¹⁷⁾、Bsteh¹⁵⁾らは、自家神経移植をおこなった際、再生線維が末梢側縫合部に到達した時期をみはからって、再手術をおこない、癒着化せる末梢側縫合部を切除し縫合しなおすと成績が向上するであろうと予想している。しかしながら、その方法を臨床に適用した報告は全くなく、また実験的に本法が神経再生に有利であることを実証した論文も稀である。Bsteh¹⁵⁾の実験では末梢側縫合部の切除をおこなうと、末梢側母神経に多数の再生線維が入ることをみたというが、これは目分量での多寡を論じたもので数量的に証明したのではない。著者は再生神経の横断軸索染色標本より、再生した線維数を各 Schwann tube 内に含まれている再生線維数の平均値より算定する方法を用いて、末梢側縫合部切除の意義を数量的に論じた。総括で述べたごとく、自家神経移植実験で、Group I、IIの再縫合群の末梢側母神経中の再生線維数が対照群の約2倍に増加していることより、数的にははっきりと末梢側縫合部を切除し再縫合したものの方が再縫合しないものに比して末梢側母神経中の再生線維数が増加するという結果が得られた。Davis¹⁷⁾らは、この操作が単に癒着化した組織を切除する、すなわち barrier を取り除き再生線維の通過を助けるに役立つと考えたが、著者は更に再生線維をここで再度切断することにより、線維の再増加をねらうことにも意味があると思う。このことに関しては Davis¹⁷⁾らは全く気が付いていない。再生線維を損傷すれば、再びそこで線維の増加がみられるかについては、野村⁶⁾の実験でその増加することが証明されている。ところで実験 I、IIにおける再縫合群では、末梢側縫合部以下の末梢側母神経中の再生線維数は、移植部の線維数とほぼ同数であり、ここで再び著しい増加がみられたわけではない。すなわち、末梢側縫合部で当然見られるべき線維の増加がみられない理由は、野村⁶⁾の繰り返し切断縫合実験でもわかるように、実験に用いた神経の太さが関係するものである。同一径の神経での繰り返し切断縫合実験では、第1縫合部以下

も第2縫合部以下も再生線維数は同じであり、野村⁶⁾の実験のごとく、末梢に太い径の神経を縫合すれば線維の増加がみられるもので、本実験には移植部も母神経も同一径の神経を用いたので、実験 I、IIの再縫合で線維の減少がなく、ほぼ同じ量を保っていることは、縫合部では多数の再生線維が断端間隙より周囲組織に逸脱することを考慮に入れると、同部で再生線維が増加したことを裏付けるものである。シェーマに示すと図6の通りである。

以上より、自家神経移植で graft の長さが長い場合、末梢側縫合部を再切除縫合する処置は臨床的にも必要となる。自家移植の場合のみならず、Therkelsen²⁷⁾は実験的に同種移植で末梢側縫合部を切除、縫合しなおすと良い成績を得たと発表している。このような免疫学的反応を全く考慮していない同種移植の実験は今日では信用できないが、将来臨床的に同種移植が可能となった時には、末梢側縫合部再切除縫合の処置が必要となると推察される。臨床的に自家神経移植法の成績は決して満足すべきものではない。例えば、Bunnel²⁸⁾らは17例中、著しい改善をみたものが13例、やや改善をみたものが4例、Foerster²⁹⁾は19例中、5例にのみ著しい改善をみ、12例中にやや改善をみたとしている。Sanders¹⁸⁾は、上述の2人の他、4人を含めての自家神経移植の統計を集め、50例の症例中、著しい改善をみたものは25例、やや改善をみたとするものは21例であると述べている。また Brooks³⁾も93例中、50%に有効な回復をしたと述べている。勿論判定基準により差は見られるが、しかしながらこれらの成績は神経外科の大家と云われる人達のものであるから、それ以外の人の成績は更に低いと推定され

図 6

末梢側縫合部再縫合



る。その原因については、Weiss¹¹⁾、Seddon¹³⁾らの述べるごとく、種々存在するが、その1つ1つを解決する努力が大切で、著者の本実験で実証した末梢側縫合部の二次的切除法も、今後神経移植の成績を向上させるために必要な処置と信じている。

結 語

自家神経移植の場合、末梢側縫合部は再生線維の通過にとり barrier として働くものか、またその barrier は神経移植片の長さにより相違があるものか、更にその barrier となる末梢側縫合部を二次的に切除再縫合すれば、再生線維は増加するかを判定するため実験的研究をおこなった。すなわち、家兔の腓骨神経を用い、移植神経の長さ5.0cm, 3.0cm, 1.0cmの自家神経移植をおこない、対照群の末梢側母神経と、末梢側縫合部を二次的に切除し再縫合した群の末梢側母神経の平均再生線維数を計算し、比較検討し次の結論を得た。

1. 対照群の末梢側母神経の再生線維数は移植神経中の再生線維数に比し、約1/2に減じており、末梢側縫合部は再生線維の通過にとり barrier となることが証明された。

2. 短い神経移植(1.0cm)では、末梢側縫合部で再生線維の通過障害はないが、長い神経移植(3.0cm, 5.0cm)では、末梢側縫合部は再生線維の通過を制限し barrier として働く。

3. 末梢側縫合部を二次的に切除、再縫合すると末梢側母神経に到達する再生線維は、対照群の倍近くに増加する。

以上より神経移植の際、末梢側縫合部に再生線維が到達した時期をみはからって、同部を切除、再縫合しなると、より多くの再生線維を終末器官に送り込むことになるので、この操作は神経移植の成績を向上させるに役立ち、臨床上利用できることを証明した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師高瀬武平教授に深甚なる謝意を表します。なお終始御指導、御援助を戴いた野村進助教授に深謝いたします。
(本研究には文部省科学研究費の補助をうけた)

文 献

- 1) Seddon, H. J. : J. Bone & Joint Surg., 45-B, 447 (1963).
- 2) Brooks, D. : J. Bone & Joint Surg., 37-A, 299(1955).
- 3) Seddon, H. J. : Br. J. Surg., 35, 151 (1947).

- 4) Sunderland, S. : Arch. Neural. & Psychiat., 58, 251 (1947).
- 5) 伊与 暁洋 : 中部整災誌, 10, 522 (1967).
- 6) 野村 進 : 中部整災誌, 17, 932 (1974).
- 7) Young, J. Z., Holmes, W. & Sanders, F. K. : Lancet, 239, 129 (1940).
- 8) 野村 進 : 脳・神経外傷, 2, 41 (1970).
- 9) Greeman, M. J. : J. Comp. Neurol., 23, 479, (1913).
- 10) Nageotte, J. : In Penfield, W. : Cytology and cellular Pathology of the Nervous System, New York, Paul B. Hoeber, Inc., 1, 220, (1932).
- 11) Weiss, P. & Campbell, C. J. : Am. J. Physiol., 140, 616, (1944).
- 12) Kilvington, B. : Brit. M. J., 1, 935 (1905).
- 13) Dogliotti, A. M. : J. de Chir., 45, 30 (1935).
- 14) Aird, R. B. & Naffziger, H. C. : Arch. Surg., 38, 906 (1939).
- 15) Bsteb, F. X. : Zbl., Neurochir., 13, 23 (1953).
- 16) Lewis, D. : Boston Med. and Surg. Jour., 38, 975, (1923).
- 17) Davis, L., & Cleveland, D. A. : Ann. Surg., 99, 271, (1934).
- 18) Sanders, F. K. : Brain, 65, 281 (1942).
- 19) 荒川弥二郎 : 十全医会雑誌, 74, 121 (1966).
- 20) Delangénère, H. : Surg., Gynec., and Obst., 38, 543, Chicago, (1924).
- 21) Holmes, W. & Young, J. Z. : J. Anat., 77, 63, (1942).
- 22) Sunderland, S. & Bradley, K. C. : J. Comp. Neurol., 93, 411, (1950).
- 23) Klar, E. : (3)より引用. Z. Neural. Psychiat., 176, 533, (1943).
- 24) Cajal, R. S. : Oxford Univ., Press, London, (1928).
- 25) Guth, L. : Physiol. Rev., 36, 441, (1956).
- 26) Gutmann, E., Guttmann, L., Medawar, P. B. & Young, J. Z. : J. Exp. Biol., 19, 14, (1942).
- 27) Therkelsen, J. & Pool, J. L. : J. Neuropath. exp. Neural., 16, 383, (1957).
- 28) Bunnell, S. & Boyes, J. H. : Ann. J. Surg., 44, 64, (1939).

29) Foerster, O. : Ztschr. F. Orthop. chir., 36, 310, stuttgart, (1916-1917), (1934).

30) Brooks, O. : J. Bone & Joint Surg., 37-A, 299, (1955).

写 真 説 明

写真1. Group I のNo.9の移植神経の軸索染色縦断面

写真2. Group I のNo.9の移植神経の軸索染色横断面

写真3. Group I のNo.7の移植神経の髓鞘染色

写真4. Group I (再縫合群)のNo.12の末梢側母神経

の軸索染色横断面

写真5. Group I (対照群)のNo.18の末梢側母神経の軸索染色横断面

写真6. Group IIのNo.21の移植神経の軸索染色横断面

写真7. Group II (再縫合群)のNo.7の末梢側母神経の軸索染色横断面

写真8. Group II (対照群)のNo.18の末梢側母神経の軸索染色横断面

写真9. Group IIIのNo.3の移植神経の軸索染色横断面

写真10. Group IIIのNo.1の末梢側母神経の軸索染色横断面

A b s t r a c t

A series of experiments was undertaken to determine whether or not the resection of the distal suture line would allow the neuraxons to enter the distal segment of the divided nerve.

In order to repair the defect of peroneal nerves of rabbits, the contra-lateral peroneal nerves were used for autografts.

Animals were divided into 3 groups according to the lengths of nerve grafts: 5.0cm, 3.0cm and 1.0cm. Each group was further divided into 2 groups.

The one was "resutured" group—2~3 months after primary suture, the scar of the distal suture line was resected and the distal end of the transplant was resutured to the divided distal end of the nerve.

The other was the control group—The distal suture line was not resected.

Results of these experiments were as follows:

1. The regenerating neuraxons in the distal nerve segments of the control group(5.0cm, 3.0cm) were decreased to about one half of the number of those in the nerve transplant.

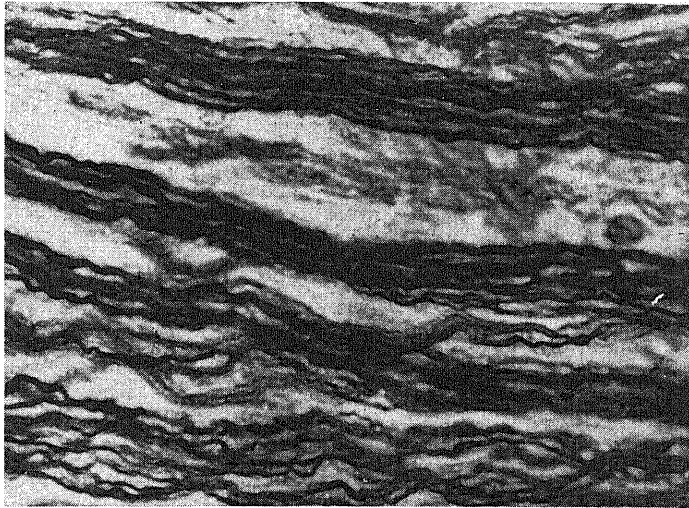
In this experiment it was demonstrated that the scar tissue was formed at the distal suture line during the time of regeneration of the neuraxons and might be a barrier through which the new axons could not pass.

2. In short nerve transplants(1.0cm) the scar formed at the same suture line did not act as an impenetrable barrier to the downgrowing neuraxons.

3. In the distal segment of the nerve, the neuraxons of "resutured" groups were increased to twice the number of those of the control groups.

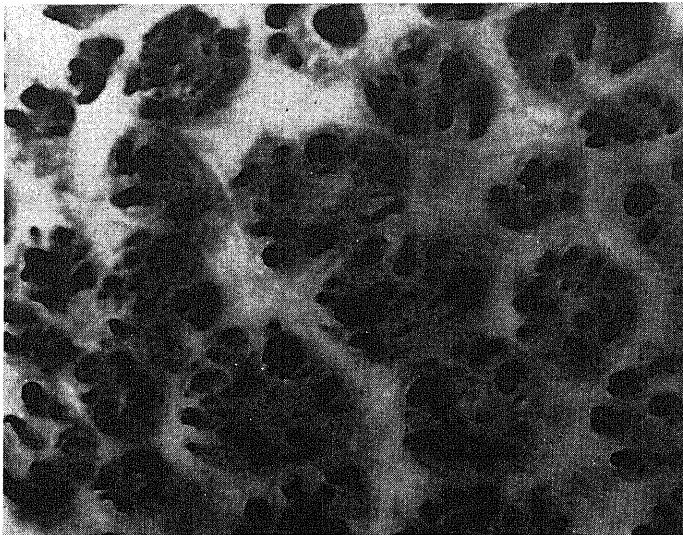
These experiments definitely showed that the two-stage resection resulted in a marked increase in the number of regenerating neuraxons below the distal suture line.

写真1



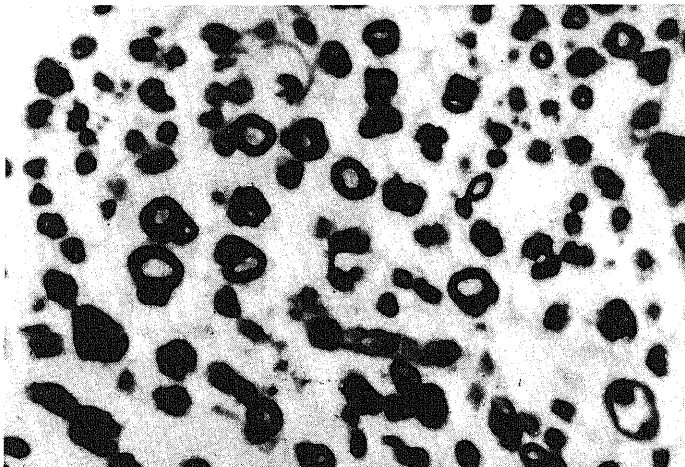
×1000

写真2



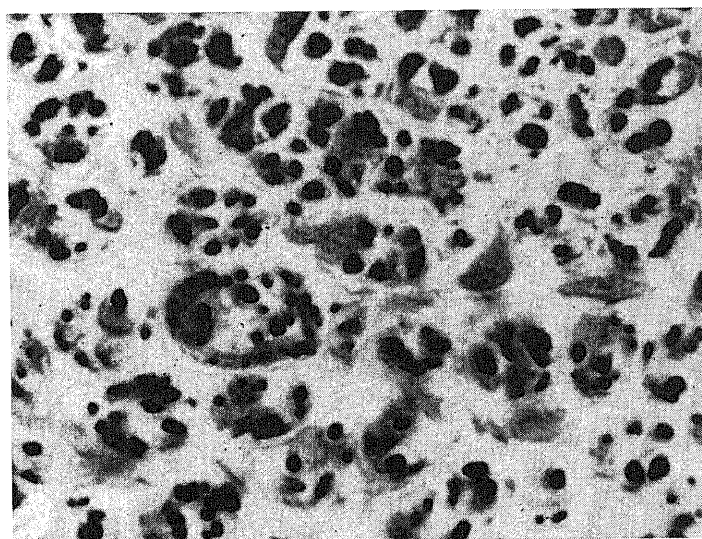
×1000

写真3



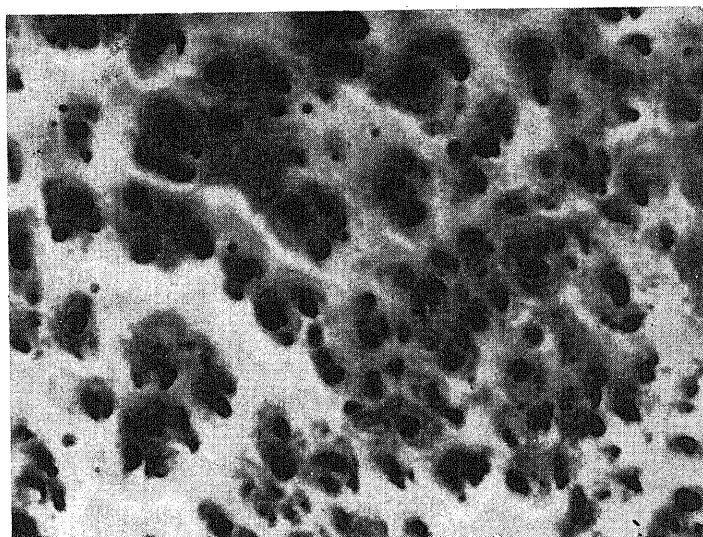
×1000

写真 4



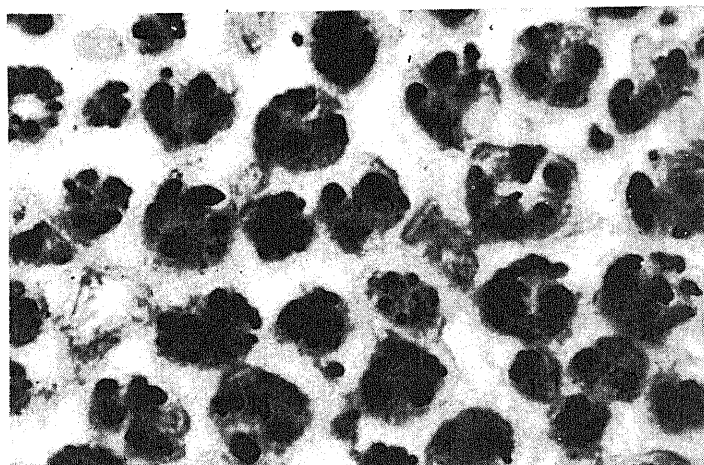
×1000

写真 5



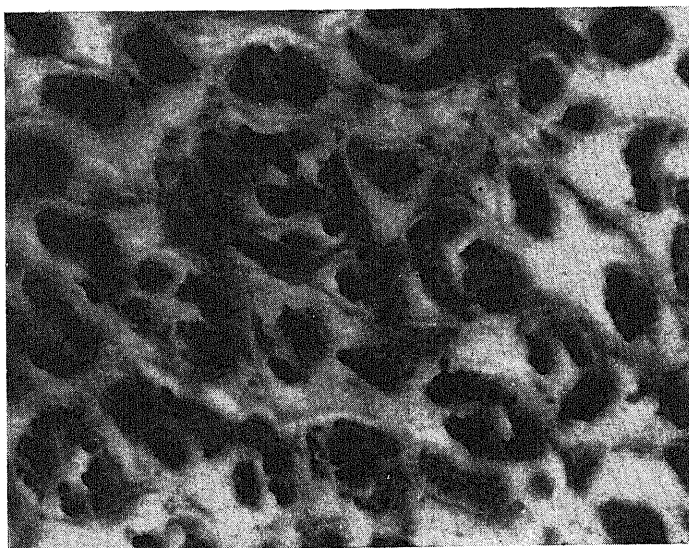
×1000

写真 6



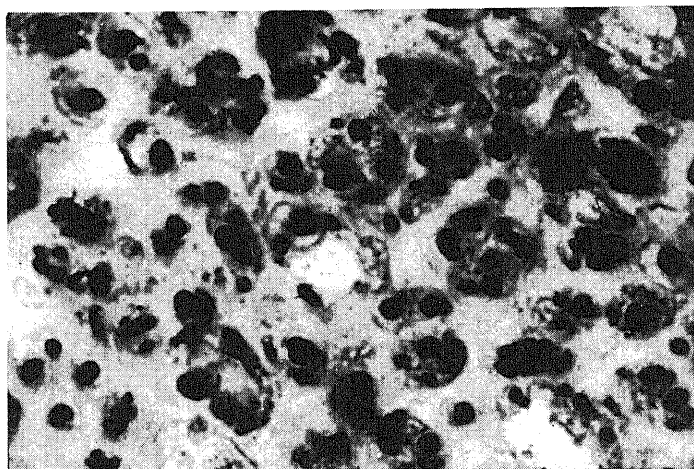
×1000

写真 7



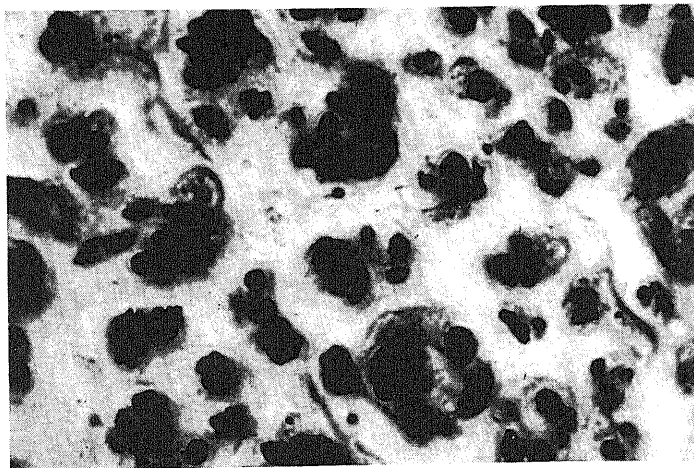
×1000

写真 8



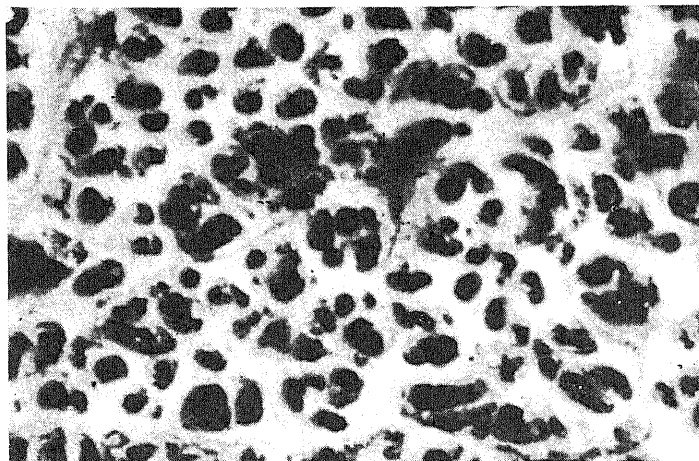
×1000

写真 9



×1000

写真10



×1000